Aus der Carcinomabteilung des Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre.

Von

Dr. **Apolant**, Prof. **Ehrlich** und Dr. **Haaland**.

A. Weitere Erfahrungen über die Sarkomentwicklung bei Mäusecarcinomen.

Von

Dr. **Apolant** und Prof. **Ehrlich**.

B. Experimente an einem Mischtumor.

Von

Dr. **M. Haaland**.

(Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1906, No. 2.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QZ 200
1906
A64e

Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1906, No. 2.

Aus der Carcinomabteilung des Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre.

Von

Dr. Apolant, Prof. Ehrlich und Dr. Haaland.

A. Weitere Erfahrungen über die Sarkomentwicklung bei Mäusecarcinomen.

Von

Dr. Apolant und Prof. Ehrlich.

In unserem vor einem halben Jahre in der Berliner klinischen Wochenschrift erschienenen Aufsatz über maligne Mäusetumoren berichteten wir über die allmähliche Entstehung eines Spindelzellensarkoms auf dem Boden längere Zeit fortgesetzter Carcinomimpfungen. Inzwischen haben sich unsere Erfahrungen über diesen Gegenstand wesentlich erweitert, da wir einen analogen Prozess in zwei anderen Stämmen unseres Materials beobachten konnten und damit in die Lage kamen, vergleichende Studien über die Art des eigentümlichen Vorganges anzustellen. Von besonderem Interesse ist die hierbei beobachtete Tatsache, dass hinsichtlich der Sarkomentwicklung zwischen den drei Stämmen auffallende Verschiedenheiten bestehen, die histologisch sowohl wie biologisch ziemlich scharf charakterisiert sind.

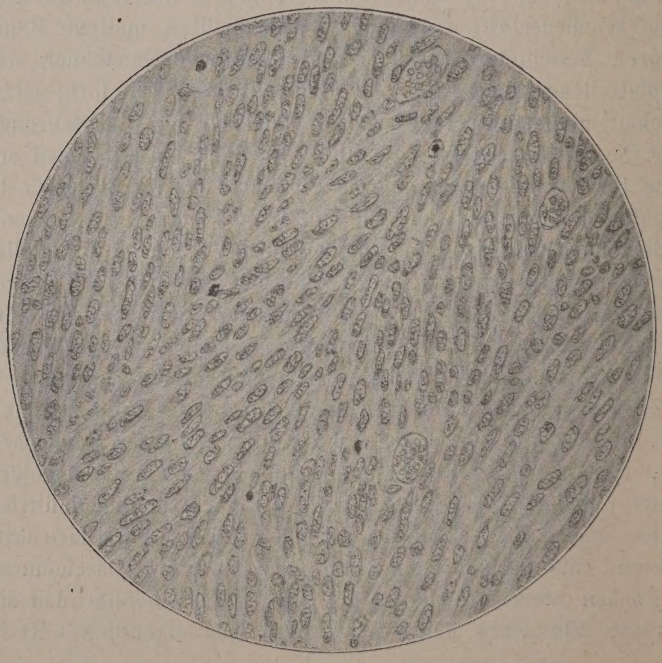
Bei dem ersten der von uns beobachteten Fälle handelt es sich um ein teils alveolär, teils papillär gebautes Adenocarcinom, das in den ersten Impfgenerationen einen rein alveolären Typus aufwies. Das Stroma war etwas entzündlich infiltriert, zeigte sonst aber keinerlei Zeichen einer Sarkomstruktur. Während die sechste Generation noch als reines Carcinom angesprochen werden musste, bot die zehnte bereits das ausgeprägte Bild eines Mischtumors dar. Ein eigentliches Krebs-

stroma war nirgends mehr zu sehen. Dasselbe wird vielmehr ersetzt durch wuchernde Sarkommassen, die in wechselnder Ausbildung die Carcinomnester umgeben. Der erste Beginn der Sarkomentwicklung konnte in diesem Falle nicht exakt bestimmt werden, da von der siebenten bis neunten Generation kein Material für die histologische Untersuchung aufgehoben war. Bemerkenswert ist, dass die überwiegende Mehrzahl der Sarkomzellen von vornherein eine ausgesprochene Spindelgestalt aufwies, und nur ganz vereinzelt hier und da polymorphe Zellen angetroffen wurden. Infolge des scharfen Gegensatzes der Zellformen ist die Grenze zwischen den carcinomatösen und sarkomatösen Geschwulstpartien überall sehr markiert.

In jeder folgenden Generation nimmt nun der carcinomatöse Anteil an Menge ausserordentlich ab, so dass bereits in der 14. Generation eine vollständige Reinigung der Geschwulst vom Carcinom eingetreten ist (Fig. 1).

Ohne wesentliche Aenderung der makroskopisch wahrnehmbaren Wachstumsverhältnisse ist die Geschwulst als reines Sarkom in 40 Generationen fortgezüchtet worden. Nach wie vor

Figur 1.



wächst der Tumor in einer Woche zur Bohnen- bis Kirschgrösse heran, um im weiteren Verlauf recht umfangreiche Dimensionen zu erlangen. Wir legen auf diese Konstanz der Wachstumsenergie das allergrösste Gewicht, weil sie nach unserer Ueberzeugung unvereinbar ist mit einer uns gegenüber geäusserten Vermutung, dass es sich bei der geschilderten Sarkomentwicklung weniger um einen echten Tumor als um eine besonders hochgradige entzündliche Reaktion handeln dürfte. Ein so kolossales, über 40 Generationen gleichbleibendes Wachstum ist nur mit der Annahme einer echten Geschwulst zu erklären, ganz abgesehen davon, dass der allerwärts gleichartige histologische Bau mit seinen einander durchflechtenden Zellzügen den Typus eines Spindelzellensarkoms repräsentiert.

In diesem Fall hat also innerhalb 5—7 Generationen — genau ist die Zahl nicht anzugeben — eine allmähliche, aber stetige Sarkomentwicklung stattgefunden, indem das Carcinom successive von dem stärker wuchernden Sarkom verdrängt wurde, ohne dass im Stadium des Mischtumors die Grenzen zwischen beiden Komponenten jemals an Schärfe verloren hätten.

Die Kenntnis eines ganz ähnlichen, beim Menschen beobachteten Falles verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Prof. Schmorl. Indem wir auf die ausführliche Mitteilung dieses Falles in der demnächst erscheinenden Monographie des einen von uns (Apolant) verweisen, soll mit gütiger Erlaubnis des Autors die interessante Beobachtung hier nur kurz erwähnt werden. Es handelt sich um ein Adenom der Thyreoidea, das ursprünglich einen rein epithelialen Bau aufwies und höchstens den Verdacht auf krebsige Entartung erweckte. Das nach der Operation aufgetretene Recidiv stellt eine typische Mischgeschwulst dar, in der Sarkom und Carcinom in ungefähr gleichem Grade vertreten sind. Als der Patient nach der Entfernung dieser zweiten Geschwulst an Metastasen zugrunde ging, zeigten alle untersuchten Tumoren das Bild eines reinen Spindelzellensarkoms ohne den geringsten Carcinomanteil.

Wesentlich andere Verhältnisse bot der zweite von uns beobachtete Fall. Dieser Stamm leitete sich aus einer Mischung von 4 Tumoren her, die 4 verschiedenen Carcinomstämmen angehörten und zu dem Zeitpunkt der Mischung bereits durch viele Generationen fortgezüchtet waren. Es wurde gemischt je ein Tumor der 21. Generation des Stammes 5, der 33. Gene-

ration des Stammes 7, der 23. Generation des Stammes 11 und der 19. Generation des Stammes 18.

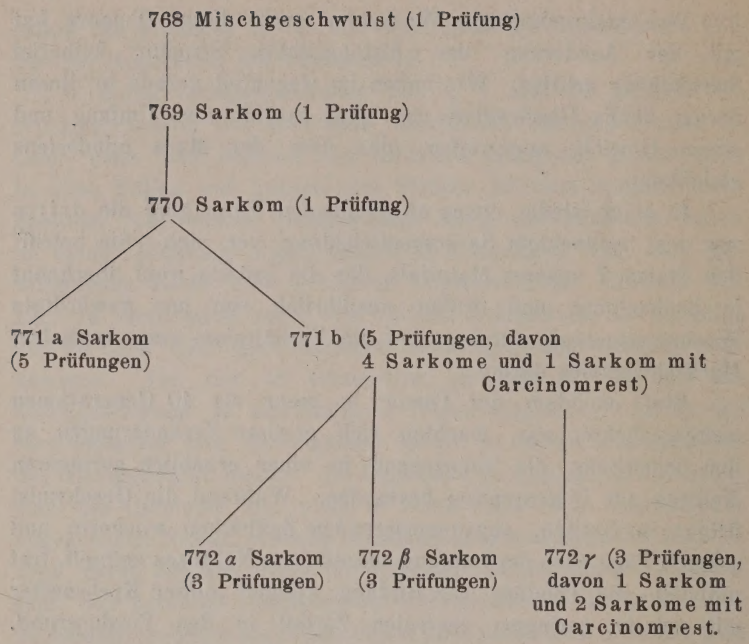
3 dieser Ausgangsstämme No. 5, 7 und 18 zeigten die typische Structur des alveolären Carcinoms, während Stamm 11 mehr nach dem Schema des Adenoma malignum gebaut war. In allen Fällen war jedoch das Stroma überaus spärlich ausgebildet. Die ersten Generationen nach der Mischung boten in keiner Richtung irgendwelche Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde des alveolären Impfcarcinoms. Erst in der 12.—14. Generation nahm das Stroma stellenweise an Mächtigkeit zu und liess den Verdacht einer Sarkomentwicklung aufkommen. Von der 16. Generation an war in der Tat die Mischgeschwulst in markantester Weise ausgebildet, indem der carcinomatöse und sarkomatöse Anteil an Masse sich ungefähr das Gleichgewicht hielten. Im Gegensatz zu dem ersten Fall sieht man das Carcinom hier nicht in Form scharf von dem Sarkom abgegrenzter Nester, sondern in Gestalt anastomosierender Balkenzüge, deren Grenzen gegen das Sarkom vielfach etwas verwischt sind. Der spindlige Charakter der Sarkomzellen selbst ist viel weniger ausgesprochen als in dem vorhergehenden Falle. Deutlich tritt eine Polymorphie der Zellen zu Tage (vgl. u. Fig. 2), die auch in den Spindelzellensarkomen des Menschen angetroffen wird, und erst neuerdings von Ribbert in seiner Geschwulstlehre beschrieben und abgebildet worden ist. So beobachtet man neben runden, wohl die Querschnitte von Spindeln darstellenden Formen auch eckige und gänzlich unregelmässige Bildungen, denen der Charakter des Unfertigen deutlich anhaftet. Dementsprechend haben sich die Sarkomzellen auch nicht wie im ersten Falle zu bestimmten Zügen angeordnet, sondern liegen regellos in den Maschen des Carcinombalkennetzes. Die relative Wuchskraft des Sarkomteils steht eben hinter der im vorhergehenden Fall erheblich zurück. Nachdem die Entwicklung des Sarkoms einen gewissen Grad erreicht hat, befinden sich die Geschwulstkomponenten gewissermaassen im Gleichgewicht, so dass durch 10 Generationen, entsprechend einem halben Jahr, fortdauernd das gleiche Mischbild angetroffen wird. Geringe Schwankungen kommen wohl in einzelnen Serien vor, indem bald das Sarkom und bald das Carcinom überwiegt, offenbar beruhen diese Abweichungen aber nur auf zufälligen Momenten, durch welche eine dauernde Störung des zwischen den Geschwulstkomponenten bestehenden symbiotischen Gleichgewichts bisher nicht verursacht wurde.

Das makroskopische Wachstum auch dieses Tumors hat mit der Aenderung der histologischen Structur keinerlei Schwächung erlitten. Wir haben im Gegenteil gerade in diesen Serien häufig Geschwülste von ganz exorbitantem Umfang und einem Gewicht angetroffen, das dem der Maus mindestens gleichkam.

In einer wieder etwas abweichenden Form ging die dritte von uns beobachtete Sarkomentwicklung vor sich. Sie betrifft den Stamm 7 unseres Materials, der die grösste wohl überhaupt je beobachtete und früher ausführlich von uns gewürdigte Wachstumsenergie aufwies und die Verhältnisse eines typischen Markschwammes darbot.

Erst nachdem der Tumor in mehr als 40 Generationen weitergezüchtet war, machten sich gewisse Veränderungen an ihm bemerkbar, die vorwiegend in einer erheblich geringeren Neigung zur Degeneration bestanden. Während die Geschwulst früher in breiten, anastomosierenden Zellbalken wucherte und schon 8 Tage nach der Impfung ausgedehnte Nekrosen enthielt, trat plötzlich die Tendenz zur Bildung kleiner solider Krebsnester mit relativ geringem centralen Zerfall in den Vordergrund. Hand in Hand mit dieser schon makroskopisch wahrnehmbaren Veränderung ging nun eine deutliche Vermehrung des Bindegewebes, die über mehr als 20 Generationen verfolgt werden konnte. Obwohl das Stroma auch einen beträchtlichen Zellreichtum zeigte, war doch die Diagnose Sarkom nirgends mit Sicherheit zu stellen. Plötzlich ging jedoch die Sarkomentwicklung in so stürmischer Weise vor sich, dass überhaupt nur in einer einzigen, nämlich der 68. Generation, ein eigentlicher, gut ausgebildeter Mischtumor konstatiert werden konnte, während der untersuchte Tumor der folgenden Generation schon ein Reinsarcom darstellt. Geringe Carcinomreste haben sich allerdings wohl hier und da noch erhalten, denn unter 10 untersuchten Geschwülsten der 71. Generation, die im übrigen durchweg Sarkome waren, trafen wir eine, die noch minimale, sogar in 2 weiteren Tochterserien nachweisbare Spuren von Carcinom aufwiesen. An der Tatsache, dass sich hier in rapidester Weise ein Sarkom entwickelt hat, können diese vereinzelten Befunde jedoch nichts ändern. Die beifolgende Skizze gibt eine Uebersicht über die in diesem Stamm beobachtete Sarkomentwicklung.

Auch hier ist wie in dem vorhergehenden Fall die spindlige Form der Zellen nur in beschränktem Grade zu konstatieren,



desgleichen wird auch eine Anordnung in einander durchflechtenden Zügen vermisst. Immerhin ist an der Diagnose eines Sarkoms, das bereits in 3 Generationen weitergezüchtet ist, um so weniger zu zweifeln, als auch hier eine Verminderung der kolossalen Wachstumsenergie nicht eingetreten ist.

Werfen wir einen resümierenden Blick auf die geschilderten Vorgänge, so müssen wir vor allem noch einmal auf das Nachdrücklichste betonen, dass dieselben die Entstehung echter wahrer Geschwülste repräsentieren, auf keinen Fall aber mit einfachen, entzündlichen Prozessen erklärt werden können.

Zugleich müssen wir mit Entschiedenheit dem Einwand begegnen, dass etwa die mehrfach beobachtete Sarkomentstehung auf einem unglücklichen Zufall durch Verwechselung von Tieren beruht. Ganz abgesehen davon, dass dieser Einwand für unseren ersten Fall überhaupt nicht in Frage kommt, da hier die Verunreinigung ja nur durch ein spontan entstandenes Sarkom, das wir bei Mäusen nie gesehen haben, bedingt sein könnte, ist er auch für die beiden anderen Fälle zurückzuweisen. Denn erstens wird in unserem Institut die Isolierung der Tumormäuse mit der denkbar grössten Sorgfalt durchgeführt, und dann sprechen auch

die verschiedenen Modi der Sarkomentwicklung, sowie die Differenzen im Bau und in der Zellform sehr gegen eine Verunreinigung. Der älteste Tumor repräsentiert, wie erwähnt, den Typus eines reinen Spindelzellensarkoms, und hat auch bei künstlichen Mischungen mit Carcinom diesen Charakter durchaus bewahrt. Damit steht er in scharfem Gegensatz zu den beiden anderen Sarkomen. Diese zeigen untereinander im Bau und in der Anordnung der Zellen zwar grosse Aehnlichkeiten, differieren aber wieder prinzipiell in ihrem biologischen Verhalten zu dem carcinomatösen Geschwulstanteil. Denn während im Stamm 7 eine rapide Verdrängung des Carcinoms stattfand, ist der von den gemischten Carcinomen sich ableitende Stamm durch den gleichsam symbiotischen Charakter der Geschwulstkomponenten ausgezeichnet. Dazu kommt, dass noch andere biologische Beobachtungen, über die später berichtet werden wird, für eine prinzipielle Verschiedenheit dieser beiden letzten Tumoren sprechen.

Was nun die Entstehung des Sarkoms anbetrifft, so wollen wir, um jedes Missverständnis zu beseitigen, betonen, dass wir eine direkte Umwandlung der Carcinomzellen in Sarkomzellen auf keinen Fall annehmen können. Nach unserer Meinung handelt es sich vielmehr um eine Reizwirkung, die von den Carcinomzellen ausgeht und in einer gewissen Phase der Entwicklung die sarkomatöse Entartung des bindegewebigen Geschwulstgerüstes bedingt[1]). Ein Urteil über die Gründe dieser Erscheinung abzugeben, ist sehr schwer, doch scheint uns die Tatsache bemerkenswert, dass die Umwandlung nie in den ersten Generationen, sondern stets erst nach einer grossen Reihe von

---

1) Anmerkung: Die sich aus unseren Beobachtungen mit absoluter Sicherheit ergebende Tatsache, dass sich das Sarkom aus dem transplantierten bindegewebigen Geschwulstanteil entwickelt, steht nicht im mindesten im Widerspruch mit der jedem Spezialforscher wohl bekannten, fast selbstverständlichen Erscheinung, dass für gewöhnlich bei Carcinomtransplantation das mitüberimpfte bindegewebige Stroma zugrunde geht. Es ist ganz unverständlich, wie Bashford mit dieser letzteren Tatsache die von uns vertretene Anschauung über die Entstehung des Sarkoms verwerfen zu können glaubt. Während der zahlreichen Tierpassagen ändert sich gelegentlich eben unter dem Einfluss der Carcinomzellen der Charakter des Bindegewebes derart, dass nunmehr die in ihrer Proliferationskraft ausserordentlich gesteigerten mesodermalen Zellen bei der Transplantation im fremden Tier genau so haften und weiter wuchern können wie die Carcinomzellen. Es wäre jedenfalls empfehlenswerter gewesen, wenn Bashford sich bemüht hätte, an einem brauchbaren Material eigene Erfahrungen zu sammeln, statt auf Grund eines unzureichenden Studiums unberechtigte Kritik zu üben.

Fortimpfungen eintritt. Zufälligerweise zeigte sich in unserem ersten Fall die Sarkomentwicklung relativ früh, nämlich 9 Monate nach der ersten Impfung. In den beiden anderen Fällen sind die Fristen jedoch erheblich grösser und betragen bei dem gemischten Stamm 2, bei Stamm 7 sogar $2^1/_2$ Jahre.

Diese Tatsachen machen es begreiflich, dass der gleiche Prozess von anderer Seite bisher nicht beobachtet worden ist. Genau genommen existiert in der ganzen Welt nur ein einziger Stamm, der für diese Verhältnisse noch in Betracht käme, nämlich der von Jensen angelegte. Nachdem Jensen selbst seine schönen, grundlegenden Versuche an diesem Stamme angestellt hat, wird derselbe in vielen Laboratorien weitergezüchtet. Nun ist es ja, wie aus unseren Erfahrungen hervorgeht, keine Notwendigkeit, dass jeder beliebige Stamm die sarkomatöse Umwandlung durchmachen muss, zumal wenn die Proliferationsenergie keine allzu grosse ist. Der Jensen'sche Stamm hat aber nach den von dem Autor gemachten und überall bestätigten Angaben nur eine mittlere Wachstumsenergie, die ganz erheblich hinter der der Mehrzahl unserer Stämme, besonders des Stammes 7, zurücksteht. Wir hatten seinerzeit aus der Wachstumsenergie dieses Tumors berechnet, dass die Ausführung sämtlicher denkbarer Impfungen, bei denen die geimpfte Geschwulst in einer Woche zu dem 10 fachen ihres Volumens heranwächst, bis zur 60. Generation einen Geschwulstkubus von einer Kantenlänge liefern würde, die das Licht in 105 Jahren zurücklegt. Der 69. Generation, in der das Sarkom bei diesem Stamme manifest geworden ist, würde ein Kubus mit einer 1000 mal grösseren Kantenlänge, die das Licht also in 100000 Jahren durchlaufen würde, entsprechen.

Dass wir Tumoren von so wilder, alle Grenzen überschreitender Wachstumsenergie in die Hände bekommen haben, ist nicht das Spiel eines blinden Zufalls, sondern die Konsequenz eines von dem einen von uns (Ehrlich) aufgestellten Programms, dessen Durchführung nur bei Verwendung eines grossen Tiermaterials und durch möglichst beschleunigte, mit grösster Sorgfalt und Mühe ausgeführte Transplantationen erreichbar war.

Es lag uns eben daran, die Malignität der Tumorzellen in Analogie mit der bakteriologischen Technik durch fortgesetzte methodische Tierpassagen ad maximum zu steigern.

Besonders schien uns die Frage, ob die durch Teilung er-

folgende Proliferation der Tumorzellen unbegrenzt wäre wie die der Bakterien, oder ob ihr doch wie den Zellen der Metazoën gewisse Grenzen gezogen sind, von Wichtigkeit und allein durch die von uns ad maximum getriebene Züchtung entschieden werden zu können.

B. Experimente an einem Mischtumor.

Von

Dr. M. Haaland.

Unter dem an der Krebsabteilung des Frankfurter Instituts für experimentelle Therapie gesammelten reichen Material von überimpfbaren Mäusetumoren, an welchem die höchst interessanten Uebergänge von Carcinom in Sarkom studiert worden sind[1]), befand sich eine Mischgeschwulst, die sich von den übrigen insofern unterschied, als sie 10—12 Generationen hindurch ein recht konstantes Gemisch von Carcinom- und Sarkomgewebe darstellte. Da es nun den Anschein hatte, dass dieser Tumor sich von Carcinom nicht spontan „reinigen" würde, wie es bei den beschriebenen Mischgeschwülsten beobachtet war, schlug mir Herr Geheimrat Ehrlich vor, zu versuchen, ob man vielleicht künstlich eine Trennung der beiden Komponenten herbeiführen könne. Nach den früheren Erfahrungen lag es nahe, daran zu denken, dass die Carcinomzellen im allgemeinen sich als weniger widerstandsfähig als die des Sarkoms erweisen würden. Auf den Rat des Herrn Geheimrats Ehrlich wurde daher versucht, durch schädigende Einflüsse (Aufbewahrung im Eisschrank, Erhitzen des Impfmaterials) ein Abtöten des Carcinomgewebes zu erreichen, ohne das Sarkom zu stark zu schädigen, um auf diese Weise eine künstliche „Reinzüchtung" des Sarkoms zu erzielen, genau so, wie es in gewissen Bakteriengemischen möglich ist, durch Abtöten der weniger widerstandsfähigen Arten eine resistentere Art rein zu gewinnen.

Von diesen Versuchen ergab eine mit erhitztem Tumormaterial angestellte Impfserie einige interessante Befunde, über welche ich mir erlauben möchte, eine vorläufige Mitteilung zu machen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Zwei Tumoren von einer Impfserie, die diese Mischung von Carcinom und Sarkom

---

1) Ehrlich u. Apolant: Berl. klin. Wochenschr., No. 28, 1905.

darbot, wurden unter aseptischen Kautelen herauspräpariert und zerstampft; von dieser Masse wurde schätzungsweise dasselbe Quantum in dünnwandigen Kapillaren aufgesogen. Das untere Ende der Kapillare wurde zugeschmolzen und die Kapillaren alle zu gleicher Zeit in Wasser von 44 Grad C. gestellt. Nach je 5 Minuten wurden drei Kapillaren herausgenommen, rasch in kaltem Wasser abgekühlt; die Tumormasse wurde also 5 resp. 10, 15 etc. bis 65 Minuten lang auf 44 Grad erhitzt. Dann wurde der Inhalt jeder Kapillare einer Maus möglichst aseptisch unter die Haut gebracht. Auf diese Weise wurde also eine Serie von Mäusen erhalten, bei der nur die Erhitzungsdauer des Impfmaterials variierte, während alle übrigen Bedingungen die gleichen waren. Als Kontrolle dienten 6 Mäuse, die mit demselben Quantum nicht erhitzter Tumormasse geimpft wurden.

Während nun bei diesen mit nichterhitzten Tumormassen geimpften Mäusen schon in 4—5 Tagen eine beginnende Tumorbildung zu konstatieren war und sich bei ca. 80pCt. der geimpften Tiere hasel- bis wallnussgrosse Tumoren im Laufe der ersten 2—3 Wochen bildeten, verhielt sich die mit erhitztem Material geimpfte Serie wesentlich anders.

Die Beobachtung dieser Serie hat bisher folgende Resultate ergeben.

1. Die Wachstumsenergie des erhitzten Tumorgewebes wird erheblich herabgesetzt, was sich sowohl darin zeigt, dass proportional der Zeit der Erhitzung die Inkubationszeit erheblich verlängert wird, als auch darin, dass das weitere Wachstum dieser Tumoren entsprechend langsamer erfolgt. Die Verlängerung der Inkubationszeit zeigt eine auffallende Regelmässigkeit nach der Art einer ziemlich geradelinig aufsteigenden Kurve. Nach 5 Minuten Erhitzung wurde im Anfang der 2. Woche eine beginnende Tumorbildung konstatiert; die Tumoren erreichten im Laufe von 4—5 Wochen Wallnussgrösse. Nach 10 Minuten Erhitzung wurde ein Tumor am Ende der 2. Woche beobachtet, der in der 5. Woche nur Haselnussgrösse hatte. Nach 15 Minuten Erhitzung, Beginn des Wachstums Mitte der 3. Woche, in der 5. Woche Bohnengrösse. Nach 25 Minuten, Beginn Ende der 4. Woche; im Anfang der 6. Woche Erbsengrösse.

Nach 35 Minuten, Beginn Mitte der 6. Woche; nach 40—55 und 60 Minuten, Beginn Mitte der 7. Woche; diese Tumoren wurden alle zur mikroskopischen Untersuchung

verwendet, ohne dass die volle Entwickelung abgewartet wurde. Weiter findet die herabgesetzte Wachstumsenergie darin ihren Ausdruck, dass eine geringere Prozentzahl der geimpften Tiere (25pCt.) als in der Kontrollserie (80pCt.) Tumoren aufweisen.

Man konnte daran denken, dass das langsamere Wachstum durch das Abtöten des grössten Teiles der Geschwulstzellen bedingt ist; die wenigen überlebenden Keime würden dann viel mehr Zeit nötig haben, um einen fühlbaren Tumor zu bilden. Dass dieser Faktor eine Rolle spielt, kann nicht geleugnet werden, doch kann die erhebliche Herabsetzung der Wachstumsenergie kaum ausschliesslich durch eine nur die Quantität der Zellen betreffende Schädigung erklärt werden; vielmehr muss auch eine qualitative Aenderung der biologischen Zelleigenschaften angenommen werden, die unter anderem in einer Schwächung der Wuchsenergie zu Tage tritt[1]). Diese Annahme wird durch die histologischen Befunde gestützt, die auf tiefgehende Aenderungen im Zellmechanismus hinweisen.

2. Das Mengenverhältnis zwischen Sarkom und Carcinomgewebe, das schon in den nichterhitzten Tumoren gewissen Schwankungen unterworfen ist, indem bald das eine, bald das andere Gewebe überwiegt, scheint durch das Erhitzen in bestimmter Richtung beeinflusst zu werden. Während bei den Tumoren, die von dem gar nicht oder nur 5—10 Minuten erhitzten Material herstammen, das Carcinomgewebe noch recht reichlich vorhanden ist, scheint es in den längere Zeit erhitzten Tumoren abzunehmen. Es ist noch in einem 25 Minuten lang erhitzten Tumor vorhanden als eine einzelne Gruppe von Carcinomzellen (10—15 Zellen); in den längere Zeit behandelten Tumoren (35, 40, 55 und 60 Minuten) zeigt sich aber keine Spur davon. Unsere Aufgabe: aus der Mischgeschwulst das Sarkom rein zu züchten, scheint also durch dies Verfahren gelöst werden zu können; doch werden erst weitere Versuche, die im Gange sind,

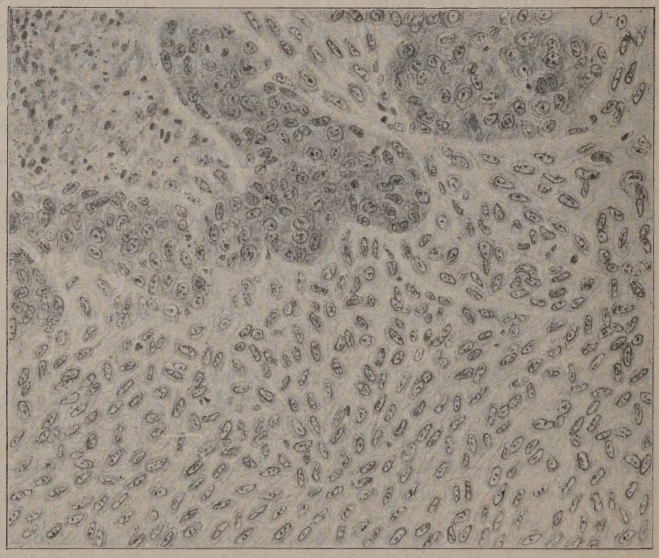
---

1) In dieser Beziehung möchte ich darauf hinweisen, dass bei Tumoren, die durch die Ueberimpfung von Spontantumoren grauer wilder Mäuse auf graue Mäuse gewonnen waren, sich ein ähnliches, langsames Wachstum zeigt. Hier dauert es 5—6 Wochen, ehe die ersten Anzeichen von Tumorbildung sichtbar werden, die dann erst im Laufe von mehreren (3—5) Monaten zu erheblicher Grösse heranwachsen. Auch der erste, von Morau beschriebene Tumor zeigte ein ähnliches Wachstum. Da die Zellen dieser von uns beobachteten primären und sekundären Tumoren ausnahmsweise gut erhalten waren, kann in diesem Falle das späte Auftreten des Tumors und das langsame Wachstum nur auf die verminderte Wachstumsenergie der Zellen bezogen werden. E.

darüber entscheiden, ob dieser Untergang des Carcinoms ein konstantes Phänomen ist, und ob das auf diese Weise gewonnene Sarkomgewebe auch weiter transplantiert werden kann, um überhaupt von einer Züchtung sprechen zu können.

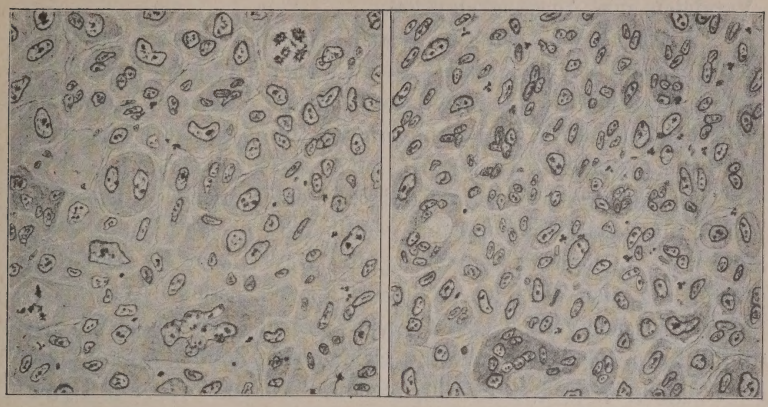
3. Die mikroskopische Untersuchung zeigt weiter, dass nicht nur das Carcinom von dem Erhitzen beeinflusst wird, sondern dass auch das Sarkomgewebe in den erhitzten Tumoren tiefgehende Aenderungen erleidet. Zwar wird das letztere durch diese Erhitzungsgrade nicht abgetötet; noch nach 1 Stunde dauernder Erhitzung auf 44 Grad ist es imstande, auf fremden Körper transplantiert, zu proliferieren und Tumoren zu bilden; aber die Struktur dieser Tumoren ist auffallend verändert. Während die Tumoren des Ausgangsmaterials und die der Kontrollserie aus vorwiegend spindeligen, wenn auch manchmal etwas unregelmässigen Zellen bestehen, in welchen die Kerne im grossen ganzen von gleicher Grösse sind (Figur 2), ist in den erhitzten Tumoren der polymorphe Charakter der Zellen weit stärker ausgesprochen (Figur 3 und 4), mit, was besonders auffällt, reichlicher Beimischung von vielkernigen Riesenzellen.

Figur 2.



Mischtumor 2 von weisser Maus (vgl. o. Teil A): unten Sarkome, oben Krebsalveolen, links oben Nekrose.

Figur 3. Figur 4.



Riesenzellen sind bisher in den Mäusesarkomen oder Carcinomen nicht beobachtet worden. Auch in dem zur Herstellung dieser Serie verwendeten Material und in der Kontrollserie findet man gewöhnlich keine Riesenzellen; nur bei genauem Durchmustern vieler Präparate kann man ausnahmsweise eine Riesenzelle sehen; sie scheinen hier nur in den schon im Absterben begriffenen Partien vorzukommen. Desto auffallender ist es, dass in diesen erhitzten Tumoren massenhaft typische Riesenzellen auftreten und nicht nur da, wo schon Nekrose vorhanden ist, sondern in den ganz frischen jungen Teilen der Geschwulst. Diese Riesenzellen gehen unzweifelhaft aus den Zellen der Geschwulst selbst hervor. Man findet öfters kleine Nester von ganz jungen, polymorphen Zellen, die durch die Mehrzahl von Kernen und ihre eigentümliche dunkle Protoplasmafärbung sich als junge Riesenzellen erweisen. Ausser einer leichten Leukocytendurchwanderung des Gewebes, wie dies in transplantierten Tumoren oft angetroffen wird, sieht man hier kein Zeichen von Untergang des Geschwulstgewebes. In diesem Falle handelt es sich ersichtlich nicht um Resorption von nekrotischen Massen; es liegen — ganz abgesehen von der Morphologie — keinerlei Anhaltspunkte vor, um diese Zellen als Fremdkörperriesenzellen anzusprechen.

Ausserdem kommen andere polymorphe Zellformen vor: Zellen mit einem aufgeblähten, gelappten oder eingeschnürten Riesenkern. Das Charakteristische ist neben dem Vorkommen

von Riesenzellen eben die starke Polymorphie der Zellen im Vergleich zum Ausgangsmaterial.

Weiter finden wir in diesen Tumoren recht zahlreiche pathologische (hyperchromatische, tri- oder multipolare) Mitosen, wie es uns scheint in reichlicherer Menge und von grösseren Dimensionen als in den nichterhitzten Tumoren, obschon auch dort die pathologischen Mitosen keine Seltenheit sind.

Es scheint, dass die Schädigung durch längeres Erhitzen, ohne die geschwulstbildende Fähigkeit zu vernichten, eine dauernde biologische Aenderung der Geschwulstzelle bewirken kann, die sich teils im verlangsamten Wachstum, teils histologisch in dem veränderten Zelltypus mit der reichlichen Riesenzellbildung kundgibt. Welche Gebiete der Zellfunktionen diese Schädigung besonders betrifft, darüber können wir nur Hypothesen aufstellen. Die überaus zahlreichen pathologischen Mitosen dürften vielleicht darauf hinweisen, dass die Chromosomen durch das Erhitzen besonders gelitten haben. Ob die reichlich vorkommenden, vielkernigen Riesenzellen aus solchen multipolaren Mitosen hergeleitet oder damit erklärt werden können, dass infolge einer durch die Erhitzung bedingten Zellschädigung der Teilung des Kernes eine solche der Zelle nicht folgt, oder ob eine andere Entstehungsweise wahrscheinlicher ist, darüber kann zurzeit kein Urteil gefällt werden. Dieses experimentell gewonnene Material scheint uns doch sehr geeignet zu sein, um die Genese und die Bedeutung der Riesenzellen in den Geschwülsten näher zu erforschen; die in diesen Tumoren erhaltenen Riesenzellen unterscheiden sich in keiner Beziehung von Riesenzellen, wie man sie in menschlichen Sarkomen findet. Soviel scheint festzustehen, dass in diesen Tumoren die Riesenzellen von den spezifischen Geschwulstelementen selbst ihren Ursprung nehmen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.